



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09048771 A**(43) Date of publication of application: **18 . 02 . 97**

(51) Int. Cl.

C07D277/34
A61K 31/425
A61K 31/425
C07C 67/347
C07C 69/76
C07C 69/84
C07C 69/92
C07D417/12
//(C07D417/12 , C07D277:34 ,
C07D317:48)

(21) Application number: **08153139**(22) Date of filing: **24 . 05 . 96**(30) Priority: **02 . 06 . 95 JP 07159781**(71) Applicant: **KYORIN PHARMACEUT CO LTD**

(72) Inventor:
MAEDA TOSHIO
NOMURA MASAHIRO
AWANO KATSUYA
KINOSHITA SUSUMU
SATO HIROYA
MURAKAMI KOJI
TSUNODA MASAKI

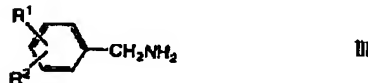
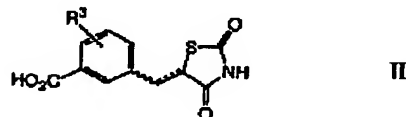
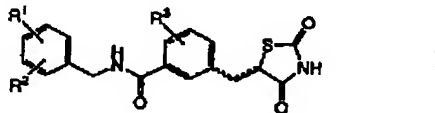
(54) N-BENZYL-DIOXO-THIAZOLIDINYL BENZAMIDE
DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound improved in insulin resistance, having potent hypoglycemic and hypolipemic effect, and high in safety, thus useful as e.g. a hypoglycemic agent.

SOLUTION: This new compound (salt) is expressed by formula I [R^1 and R^2 are each H, a 1-4C alkyl, 1-3C (halo)alkoxyl, 1-3C haloalkyl, a halogen, OH, NO_2 , (1-3C alkyl-substituted) amino, heterocycle, or combined into methylenedioxy; R^3 is a 1-3C alkoxy, OH or a halogen; dotted line is a single or double bond in combination with solid line], e.g. N-(4-trifluoromethyl-benzyl)-5-(2,4-dioxothiazolidin-5-yl)methyl-2-methoxybenzamide. The compound of formula I is obtained by reaction between a compound of formula II and a compound of formula III.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-48771

(43) 公開日 平成9年(1997)2月18日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 277/34			C 0 7 D 277/34	
A 6 1 K 31/425	ADN		A 6 1 K 31/425	ADN
	ADP			ADP
C 0 7 C 67/347			C 0 7 C 67/347	
69/76		9546-4H	69/76	Z
審査請求 未請求 請求項の数14 F D (全 14 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-153139
 (22) 出願日 平成8年(1996)5月24日
 (31) 優先権主張番号 特願平7-159781
 (32) 優先日 平7(1995)6月2日
 (33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001395
 杏林製薬株式会社
 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
 (72) 発明者 前田 敏夫
 栃木県下都賀郡野木町友沼6096
 (72) 発明者 野村 昌弘
 栃木県下都賀郡野木町友沼6096
 (72) 発明者 栗野 勝也
 栃木県小山市喜沢352-22
 (72) 発明者 木下 進
 埼玉県南埼玉郡白岡町新白岡3-10-10
 (74) 代理人 弁理士 箕浦 清

最終頁に続く

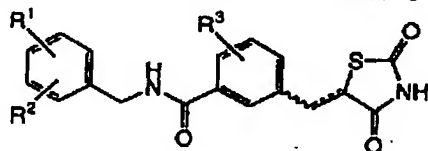
(54) 【発明の名称】 N-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその製造法

(57) 【要約】

【目的】 インスリン抵抗性を改善し、強力な血糖低下作用と脂質低下作用を有する新規なN-ベンジルジオキ

ソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びそれらの製造法を提供する。

【構成】 一般式 (1)



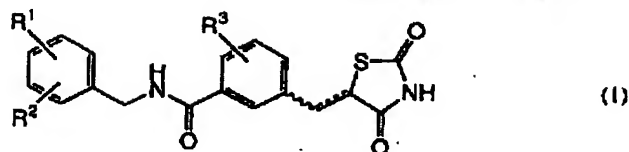
(1)

[式中、R¹、R²は同一又は異なって、水素、炭素数1~4の低級アルキル基、炭素数1~3の低級アルコキシ基、炭素数1~3の低級ハロアルキル基、炭素数1~3の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1~3の低級アルキル基で置換されても良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいはR¹とR²が

結合しメチレンジオキシ基を、R³は炭素数1~3の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す]で表されることを特徴とするN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びそれらの製造法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)



〔式中、R¹、R²は同一又は異なって、水素、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～3の低級アルコキシ基、炭素数1～3の低級ハロアルキル基、炭素数1～3の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1～3の低級アルキル基で置換されても良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいはR¹とR²が結合しメチレンジオキシ基を、R³は炭素数1～3の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す〕で表されるN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項2】 化合物がN-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-メトキシベンズアミドである、請求項1記載のN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項3】 化合物がN-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-イソプロポキシベンズアミドである、請求項1記載のN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項4】 化合物がN-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-エトキシベンズアミドである、請求項1記載のN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項5】 化合物がN-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-フルオロベンズアミドである、請求項1記載のN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩。

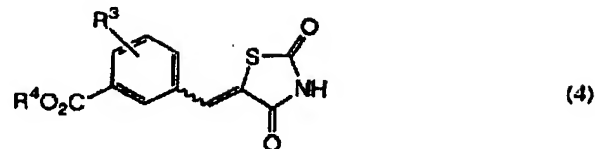
【請求項6】 一般式(2)



〔式中、R³は炭素数1～3の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、R⁴は水素、炭素数1～3の低級アルキル基を示す〕で表される化合物に式(3)

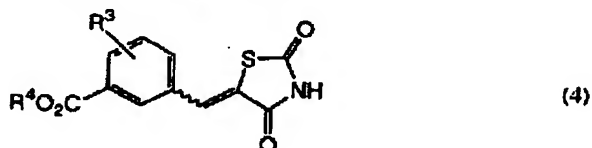


で表される化合物を作用させることを特徴とする一般式(4)

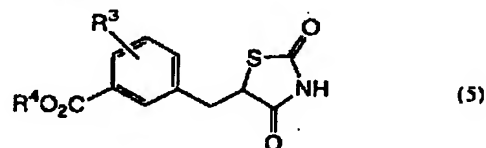


* 〔式中、R³、R⁴は前述の通り〕で表される化合物の製造法。

【請求項7】 一般式(4)

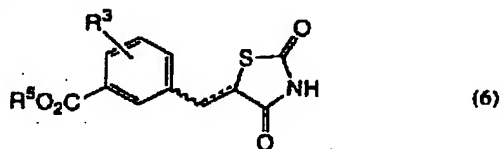


〔式中、R³は炭素数1～3の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、R⁴は水素、炭素数1～3の低級アルキル基を示す〕で表される化合物を還元することを特徴とする一般式(5)

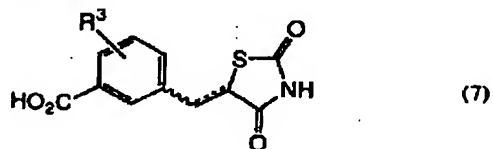


〔式中、R³、R⁴は前述の通り〕で表される化合物の製造法。

【請求項8】 一般式(6)

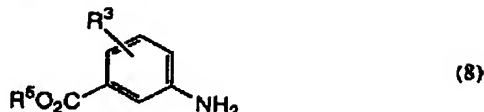


〔式中、R³は炭素数1～3の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を示し、R⁵は炭素数1～3の低級アルキル基を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す〕で表される化合物を加水分解することを特徴とする一般式(7)



〔式中、R³、点線は前述の通り〕で表される化合物の製造法。

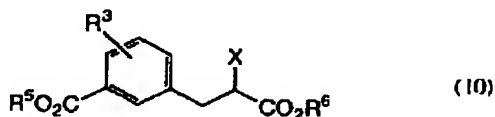
【請求項 9】 一般式 (8)



〔式中、 R^3 は炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、 R^5 は炭素数 1～3 の低級アルキル基を示す〕で表される化合物をハロゲン化水素の存在下にジアゾニウム塩とした後に一般式 (9)

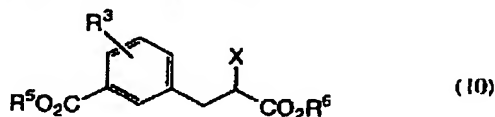


〔式中、 R^6 は炭素数 1～3 の低級アルキル基を示す〕で表される化合物を作用させることを特徴とする一般式 (10)

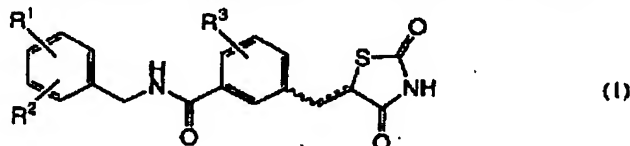


〔式中、 R^3 , R^5 , R^6 は前述の通りであり、 X はハロゲン原子を示す〕で表される化合物の製造法。

【請求項 10】 一般式 (10)



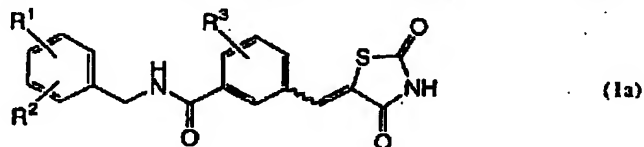
〔式中、 R^3 は炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、 R^5 は炭素数 1～3 の低級アルキル基を、 R^6 は炭素数 1～3 の低級アルキル基を示し、 X はハロゲン原子を示す〕で表される化合物にチオ尿素 * 30



〔式中、 R^1 , R^2 , R^3 、点線は前述の通り〕で表される N-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘※

※導体の製造法。

【請求項 12】 一般式 (1a)

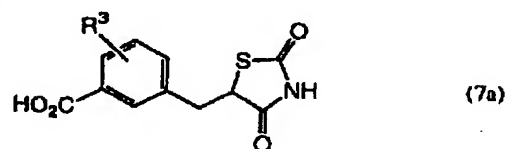


〔式中、 R^1 , R^2 は同一又は異なって、水素、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、炭素数 1～3 の低級ハロアルキル基、炭素数 1～3 の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数 1～3 の低級アルキル基で置換されても★

★良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいは R^1 と R^2 が結合しメチレンジオキシ基を、 R^3 は炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を示す〕を還元することを特徴とする一般式 (1b)

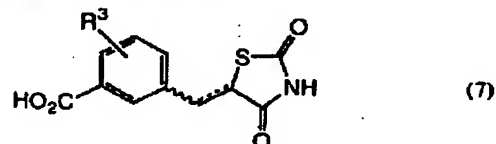
(3)

* を作用させた後、加水分解することを特徴とする一般式 (7a)

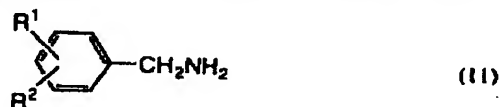


〔式中、 R^3 は前述の通り〕で表される化合物の製造法。

10 【請求項 11】 一般式 (7)



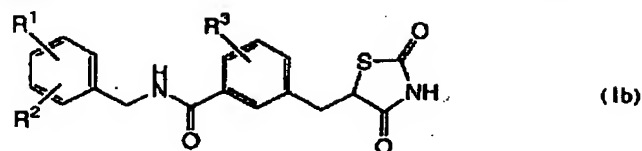
〔式中、 R^3 は炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す〕で表される化合物に一般式 (11)



〔式中、 R^1 , R^2 は同一又は異なって、水素、炭素数 1～4 の低級アルキル基、炭素数 1～3 の低級アルコキシ基、炭素数 1～3 の低級ハロアルキル基、炭素数 1～3 の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数 1～3 の低級アルキル基で置換されても良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいは R^1 と R^2 が結合しメチレンジオキシ基を示す〕で表される化合物を作用させることを特徴とする一般式 (1)

(4)

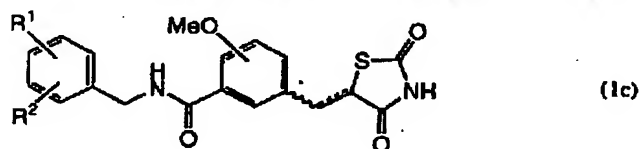
6



〔式中、R¹、R²、R³は前述通り〕で表されるN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体の製*

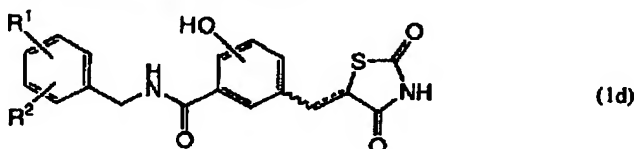
* 造法。

【請求項 13】 一般式 (1c)



〔式中、R¹、R²は同一又は異なつて、水素、炭素数 1~4 の低級アルキル基、炭素数 1~3 の低級アルコキシ基、炭素数 1~3 の低級ハロアルキル基、炭素数 1~3 の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数 1~3 の低級アルキル基で置換されても※

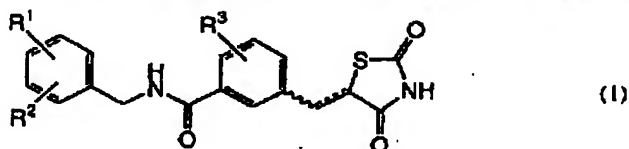
※ 良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいは R¹ と R² が結合しメチレンジオキシ基を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す〕で表される化合物にルイス酸を作用させることを特徴とする一般式 (1d)



〔式中、R¹、R²、点線は前述の通り〕で表されるN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体の★

★ 製造法。

【請求項 14】 一般式 (1)



〔式中、R¹、R³は同一又は異なつて、水素、炭素数 1~4 の低級アルキル基、炭素数 1~3 の低級アルコキシ基、炭素数 1~3 の低級ハロアルキル基、炭素数 1~3 の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数 1~3 の低級アルキル基で置換されても良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいは R¹ と R² が結合しメチレンジオキシ基を、R³ は炭素数 1~3 の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す〕で表される N-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理学的に許容しうる塩の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする血糖降下薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、糖尿病及び高脂血症を改善する新規な N-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びそれらの製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来より経口糖尿病治療薬としては、ピグアナイド系及びスルホニルウレア系化合物が用いられている。しかしながらピグアナイド系化合物では、乳酸

アシドーシスあるいは低血糖を、スルホニルウレア系化合物では重篤かつ遷延性の低血糖を引き起こし、その副作用が問題となっており、このような欠点のない新しい糖尿病治療剤の出現が望まれている。またチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体のあるものが血糖低下及び血中脂質低下作用を示すことが知られているが (Journal of Medicinal Chemistry, 第35巻.P.1853 (1992), 特開平 1-272573号公報)、これらの化合物はいずれも、チアゾリジン-2, 4-ジオン環と芳香環を結ぶ中間のベンゼン環の置換位置がパラ位であり、中間のベンゼン環に置換基がなく、更に前者は芳香環がオキサゾール環であり、後者は結合がスルホンアミドである等、本発明化合物である N-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体とは構造的に異なるものである。

【0003】

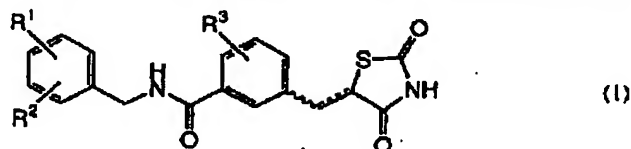
【発明が解決しようとする課題】 糖尿病患者の大多数を占めるインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) においてはインスリン抵抗性を改善し、安全性の高い有効な血糖低下薬が強く望まれる。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、インスリ

ン抵抗性を改善し、強力な血糖低下作用を有する安全性の高い薬物に関して鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(1)で表される新規N-ベンジルジオキソチアゾリジ

*ルベンズアミド誘導体が優れた血糖低下作用、脂質低下作用を有することを見出し本発明を完成した。
【0005】即ち本発明は一般式(1)



〔式中、R¹、R²は同一又は異なって、水素、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～3の低級アルコキシ基、炭素数1～3の低級ハロアルキル基、炭素数1～3の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1～3の低級アルキル基で置換されても良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいはR¹とR²が結合しメチレンジオキシ基を、R³は炭素数1～3の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す〕で表されるN-ベンジルジオキソチアゾリジルベンズアミド誘導体及びその薬理的に許容しうる塩である。

【0006】本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、アルミニウム塩等薬理的に許容しうる塩が挙げられる。

【0007】また、本発明における一般式(1)には、二重結合に基づく立体異性体及びチアゾリジン部分に基づく光学異性体が含まれることがあるが、そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に包含されるものとする。

【0008】本発明の一般式(1)において、「低級アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル ※

※等、直鎖もしくは分岐した炭素数1～4のものが挙げられる。

【0009】「低級アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等、直鎖もしくは分岐した炭素数1～3のものが挙げられる。

【0010】「低級ハロアルキル基」とは、トリフルオロメチル等、直鎖もしくは分岐した炭素数1～3のものが挙げられる。

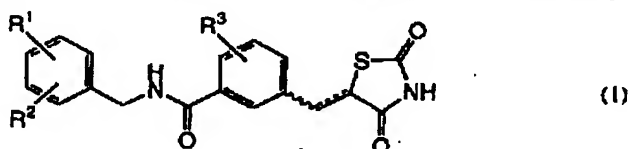
【0011】「低級ハロアルコキシ基」とは、トリフルオロメトキシ等、直鎖もしくは分岐した炭素数1～3のものが挙げられる。

【0012】「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

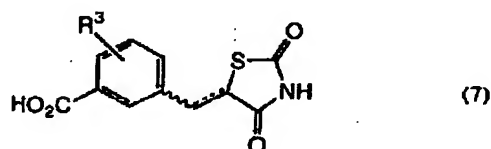
【0013】「低級アルキル基で置換されても良いアミノ基」とは、アミノ基又は、メチル、エチル、プロピル等、直鎖もしくは分岐した炭素数1～3の低級アルキル基で1又は2置換されたメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。

【0014】本発明によれば上記一般式(1)である化合物は以下の方法により製造することができる。

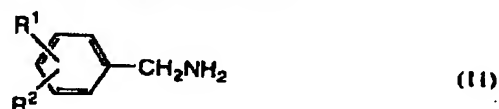
【0015】一般式(1)である化合物は一般式(7)の化合物に一般式(11)の化合物を作用させることにより製造することができる。



〔式中、R¹、R²は同一又は異なって、水素、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～3の低級アルコキシ基、炭素数1～3の低級ハロアルキル基、炭素数1～3の低級ハロアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1～3の低級アルキル基で置換されても良いアミノ基、及びヘテロ環を、あるいはR¹とR²が結合しメチレンジオキシ基を、R³は炭素数1～3の低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子を、点線は実線との組み合わせで二重結合又は単結合を示す〕 ★



★〔式中、R³、点線は前述の通り〕



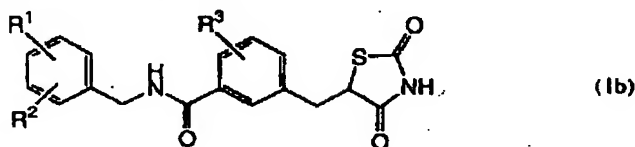
〔式中、R¹、R²は前述の通り〕

【0016】反応は有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド等中で、縮合剤、

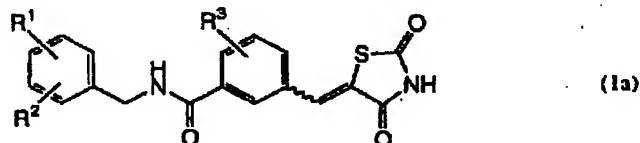
例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シアノリン酸ジエチル等で処理することにより行うことができる。また必要ならば有機塩基、例えばトリエチルアミン等を添加しても良い。反応*

*温度としては氷冷～室温で行うことができる。

【0017】一般式(1b)である化合物は、一般式(1a)の化合物を還元することにより製造することができる。



[式中、R¹, R², R³は前述の通り]

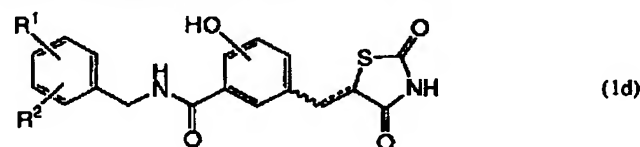


[式中、R¹, R², R³は前述の通り]

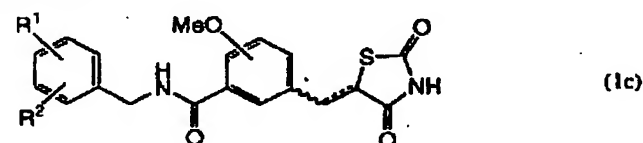
【0018】反応は有機溶媒、例えばエタノール、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド等中、あるいはそれらの混合溶媒中で、室温～加熱下、パラジウム/炭素等の触媒存在下に常圧～4kg/cm²で水素添加することにより行うことができる。あるいは有機溶媒、例えば※

※エタノール等のアルコール中、又は水との混合溶媒中で、室温～加熱下にナトリウムアマルガムと処理することにより行うことができる。

【0019】下記一般式(1d)である化合物は一般式(1c)にルイス酸を作用させることにより製造することができる。



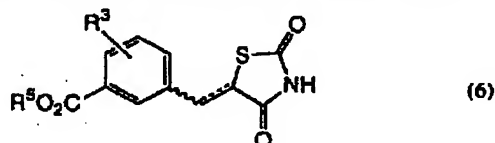
[式中、R¹, R², 点線は前述の通り]



[式中、R¹, R², 点線は前述の通り]

【0020】反応は有機溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム等中、-78℃～室温下でルイス酸、例えば三臭化ホウ素、三塩化ホウ素等で処理することにより行うことができる。

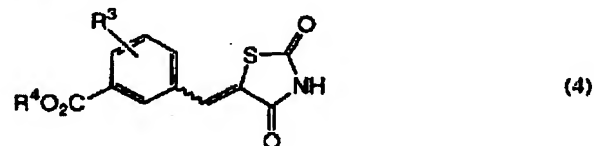
【0021】一般式(7)である化合物は下記一般式(6)の化合物を加水分解することにより製造できる。



[式中、R³, 点線は前述の通りであり、R⁵は炭素数1～3の低級アルキル基を示す]

【0022】反応は酸性、又はアルカリ性条件下で、反応温度としては冷却下～溶媒還流で行うことができ、例えば、酢酸と濃塩酸の混合溶媒中で加熱還流することが好ましい。

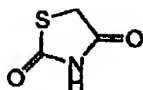
★【0023】一般式(4)である化合物は下記一般式(2)の化合物に式(3)の化合物を作用させることにより製造できる。



[式中、R³は前述の通りであり、R⁴は水素、炭素数1～3の低級アルキル基を示す]



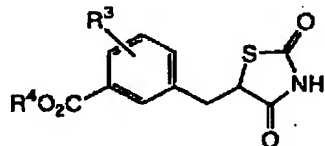
[式中、R³及びR⁴は前述の通り]



(3)

【0024】反応は有機溶媒、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等中で、反応温度としては室温～溶媒還流温度で行うことができるが、溶媒還流温度が好ましい。また触媒として、二級アミン（ピペリジン等）あるいは酢酸塩類（酢酸アンモニウム等）と酢酸の添加も好適である。また無溶媒で塩基（酢酸ナトリウム、ピペリジン等）と共に加熱することによっても行うことができる。

【0025】一般式（5）である化合物は、一般式（4）の化合物を還元することにより製造することができる。

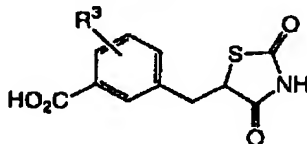


(5)

〔式中、 R^3 、 R^4 は前述の通り〕

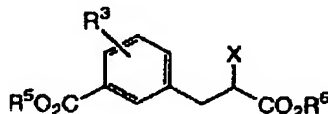
【0026】反応は有機溶媒、例えばエタノール、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド等中、あるいはそれらの混合溶媒中で、室温～加熱下、パラジウム/炭素等の触媒存在下に常圧～ 4 kg/cm^2 で水素添加することにより行うことができる。あるいは有機溶媒、例えばエタノール等のアルコール中、又は水との混合溶媒中で、室温～加熱下にナトリウムアマルガムと処理することにより行うことができる。

【0027】一般式（7a）である化合物は下記一般式（10）の化合物にチオ尿素を作用させた後、加水分解することによっても製造できる。



(7a)

〔式中、 R^3 は前述の通り〕



(10)

〔式中、 R^3 、 R^5 は前述の通りであり、 R^6 は炭素数1～3の低級アルキル基を、Xはハロゲン原子を示す〕

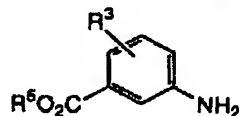
【0028】一般式（10）の化合物とチオ尿素との反応は有機溶媒、例えばエタノール等のアルコール中で室温～溶媒還流温度で行うことができるが、溶媒還流温度が好ましい。必要ならば塩基（酢酸ナトリウム等）を添加しても良い。次の加水分解反応は酸性条件下で行うことができ、例えば塩酸、あるいは塩酸と有機溶媒（スルホラン等）の混合溶媒中で加熱還流することが好ましい。

【0029】一般式（10）である化合物は一般式（8）

(7)

12

の化合物をジアゾニウム塩とした後に一般式（9）の化合物とメイルバイン アリレイション（Meerwein Arylation）を行うことにより製造できる。



(8)

〔式中、 R^3 、 R^5 は前述の通り〕



(9)

〔式中、 R^6 は前述の通り〕

【0030】反応は有機溶媒、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水及びこれらの混合溶媒中、塩酸、臭化水素酸等のハロゲン化水素存在下、一般式（8）である化合物を亜硝酸ナトリウム等の亜硝酸塩類によりジアゾ化した後、一般式（9）である化合物の存在下に触媒量の酸化第一銅、塩化第一銅等の第一銅塩類を作用させることにより行うことができる。

【0031】

【実施例】次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。実施例で使用する略号は以下の意味を表す。

^1H NMR	プロトン核磁気共鳴スペクトル
MS	質量スペクトル
CDCl_3	重水素化クロロホルム
DMF	N、N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
THF	テトラヒドロフラン
d_6 -DMSO	重水素化ジメチルスルホキシド

【0032】実施例1

5-（2，4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン）メチル-2-メトキシ安息香酸メチル

【0033】5-ホルミル-2-メトキシ安息香酸メチル（490mg）、チアゾリジン-2，4-ジオン（358mg）、酢酸アンモニウム（401mg）、酢酸（0.8ml）、ベンゼン（10ml）の混合物をディーンスターク脱水装置を付して4時間加熱還流した。冷後、析出した結晶を濾取し、ベンゼン、20%アセトン水溶液で洗浄した後、乾燥し、目的化合物を結晶として634mg（86%）得た。

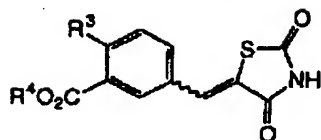
【0034】 ^1H NMR（ d_6 -DMSO）、 δ ：3.83（3H，s），3.90（3H，s），7.34（1H，d， $J=9.3\text{ Hz}$ ），7.79（1H，s），7.76-7.83（1H，m），7.87-7.92（1H，m），12.59（1H，s）

【0035】実施例2～3

実施例1と同様にして表1の化合物を得た。

【0036】

【表1】



実施例	R ³	R ⁴	性状	MS (m/z) : M ⁺
2	EtO	Et	結晶	—
3	i-PrO	H	結晶	307

【0037】実施例4

5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチルー2-メトキシ安息香酸メチル

【0038】5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン) メチルー2-メトキシ安息香酸メチル (9.52 g) をDMF (250ml) に懸濁し、室温、3.5kg/cm² に水素加圧下10%パラジウム/炭素 (10.0 g) で水素化した。反応後、溶液を濾過、濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒

塩化メチレン：アセトン=50：1) で精製し、目的化合物をアモルファスとして5.88 g (61%) 得た。MS (m/z) : 295 (M⁺)

【0039】実施例5

5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン) メチルー2-メトキシ安息香酸

【0040】5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデン) メチルー2-メトキシ安息香酸メチル (62*

* 9mg) の酢酸-濃塩酸 (1 : 1, 18.0ml) 懸濁液を6時間加熱還流した。冷後、水 (36ml) を加え、結晶を濾取し、水洗後、乾燥し、目的化合物を結晶として 599mg (100%) 得た。

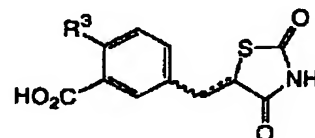
【0041】¹H NMR (d₆-DMSO)、δ : 3.89 (3H, s), 7.31 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.79 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=2.4Hz), 12.58 (1H, s), 12.91 (1H, br)

【0042】実施例6~7

実施例5と同様にして表2の化合物を得た。

【0043】

【表2】



実施例	R ³	点線部分	性状	MS (m/z) : M ⁺
6	MeO	単結合	結晶	—
7	EtO	二重結合	結晶	293

【0044】実施例8

2-ブロモ-3-(3-メトキシカルボニル-4-フルオロフェニル) プロピオン酸メチル

【0045】5-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチル (4.12 g) の47%臭化水素酸 (11.4ml)、メタノール (20ml)、アセトン (50ml) 溶液に塩-氷冷却攪拌下、亜硝酸ナトリウム (1.88 g) を水 (3ml) に溶解して、内温-5℃以下を保つようにゆっくり滴下した。そのまま30分間攪拌した後、氷浴をはずし、アクリル酸メチル (13.3ml) を加え、激しく攪拌しながら酸化第一銅 (225mg) を少量ずつ加えた。窒素が発生しなくなった後、反応液を減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、

水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1) で精製し、目的化合物を油状物として3.48 g (45%) 得た。

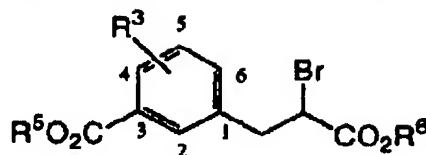
【0046】¹H NMR (CDCl₃)、δ : 3.25 (1H, dd, J=7.3, 14.6Hz), 3.46 (1H, dd, J=7.8, 14.2Hz), 3.75 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.38 (1H, t, J=7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.8, 10.8Hz), 7.38 (1H, ddd, J=2.4, 4.4, 8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=2.4, 6.3Hz) MS (m/z) : 318, 320 (M⁺)

【0047】実施例9~10

実施例8と同様にして表3の化合物を得た。

* 【0048】

* 【表3】



実施例	R ³	R ⁵	R ⁶	性 状	MS (m/z) : M ⁺
9	6-MeO	Et	Me	油状物	344
10	2-MeO	Me	Me	油状物	330, 332

【0049】実施例11

5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-フルオロ安息香酸

【0050】2-ブロモ-3-(3-メトキシカルボニル-4-フルオロフェニル)プロピオン酸メチル (1.22 g) のエタノール (40ml) 溶液にチオ尿素 (356mg) を加え、11時間加熱還流した。冷後、減圧下濃縮し、残留物に水 (50ml) を加え、攪拌下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8程度とした後、エーテル (20ml)、n-ヘキサン (40ml) を加えてそのまま10分間攪拌した。結晶を濾取し、水洗後乾燥した。得られた固体をスルホラン (10ml) に溶解し、6N塩酸 (20ml) を加えて8時間加熱還流した。冷後、氷水に注ぎ析出した結晶を濾取、水洗後乾燥し、目的化合物を結晶として 403mg (39%) を得た。

【0051】¹H NMR (d₆-DMSO)、δ :

3.22 (1H, dd, J=8.3, 14.2Hz), 3.51 (1H, d※

※ d, J=4.4, 14.2Hz), 4.95 (1H, dd, J=4.4, 8.3Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.3, 10.8Hz), 7.51 (1H, ddd, J=2.5, 4.9, 8.3Hz), 7.74 (1H, dd, J=2.5, 6.8Hz), 12.05 (1H, s), 13.28 (1H, s)

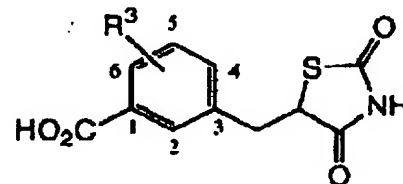
MS (m/z) : 269 (M⁺)

【0052】実施例12~13

実施例11と同様にして表4の化合物を得た。

【0053】

【表4】



30

実施例	R ³	性状	MS (m/z) : M ⁺
12	4-MeO	結晶	281
13	2-MeO	結晶	281

【0054】実施例14

N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルイデン)メチル-2-メトキシベンズアミド

【0055】5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルイデン)メチル-2-メトキシ安息香酸 (1.00 g)、4-トリフルオロメチルベンジルアミン (627mg) のDMF (10ml) 溶液にアルゴン雰囲気、室温攪拌下シアノリン酸ジエチル (615mg)、トリエチルアミン (370mg) を加え、そのまま5時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出する結晶を濾取、水洗後乾燥し目的化合物を結★50

★品として1.31g (84%) 得た。更にこのものをエタノールから再結晶し、黄色プリズム晶として精製した目的化合物を得た。融点 210.0~211.5 °C

【0056】

元素分析値 (%) : C₂₀H₁₅F₃N₂O₄S として

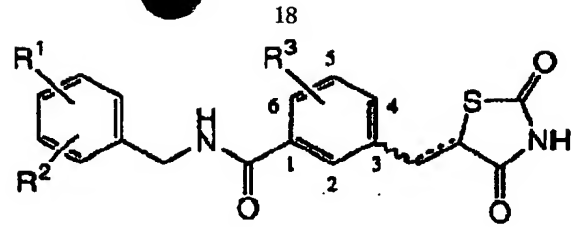
	C	H	N
計算値	55.04	3.46	6.42
実測値	55.30	3.36	6.48

【0057】実施例15~38

実施例14と同様にして表5及び表6の化合物を得た。

【0058】

【表5】



実施例	R ¹ , R ²	R ³	点融部分	融点 (°C) (再結晶溶媒)	組成式	元素分析値 (%)		
						計算値	実測値	N
15	H	6-MeO	単結合	アモルファス	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	61.61	4.90	7.56
16	H	6-MeO	二重結合	209.0 ~ 212.0 (ヘキサン懸濁)	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	61.94	4.38	7.61
17	3-CF ₃	6-MeO	単結合	145.0 ~ 147.0 (酢酸エチル-ヘキサン)	C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S	54.79	3.91	6.39
18	3-CF ₃	6-MeO	二重結合	188.0 ~ 190.0 (エタノール)	C ₂₁ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₄ S · H ₂ O	52.86	3.77	6.17
19	2-CF ₃	6-MeO	単結合	179.0 ~ 181.0 (酢酸エチル-ヘキサン)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S	54.79	3.91	6.39
20	2-CF ₃	6-MeO	二重結合	197.0 ~ 199.0 (エタノール)	C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₄ S · 1/4H ₂ O	54.47	3.55	6.35
21	3,5-CF ₃	6-MeO	二重結合	237.0 ~ 239.0 (DMF-エタノール)	C ₂₁ H ₁₄ F ₃ N ₂ O ₄ S · 1/2H ₂ O	49.12	2.95	5.46
22	4-t-Bu	6-MeO	単結合	135.0 ~ 136.0 (酢酸エチル-ヘキサン)	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄ S	64.77	6.14	6.57
23	4-t-Bu	6-MeO	二重結合	185.0 ~ 188.0 (エタノール)	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄ S · H ₂ O	62.62	5.92	6.33
24	4-CF ₃ O	6-MeO	二重結合	168.0 ~ 168.0 (エタノール)	C ₂₁ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₄ S	53.09	3.34	6.19
25	4-MeO	6-MeO	二重結合	209.0 ~ 211.0 (DMF-エタノール)	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	60.29	4.55	7.03
26	3,4-MeO	6-MeO	単結合	アモルファス	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₆ S · 1/4H ₂ O	57.99	5.21	6.44

【0059】

【表6】

実施例	R ¹ , R ²	R ³	点融部分	融 点 (°C) (再結晶溶媒)	組 成 式	元 素 分 析 値 (%)			
						計 算 値		実 測 値	
						C	H	N	
27	3, 4-methylenedioxy	6-MeO	二重結合	238. 0 ~ 241. 0 (DMF-エタノール)	C ₁₀ H ₁₅ N ₂ O ₆ S	58. 24	3. 91	6. 79	58. 17 3. 98 6. 80
28	4-F	6-MeO	単 結 合	アモルファス	C ₁₉ H ₁₇ N ₂ O ₄ S · 1/2H ₂ O	57. 41	4. 56	7. 05	
29	4-CF ₃	4-MeO	単 結 合	204. 0 ~ 207. 0 (アセトニトリル)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S	57. 12	4. 61	7. 24	54. 79 3. 91 6. 39
						54. 76	3. 92	6. 55	
30	3, 4-methylenedioxy	4-MeO	単 結 合	134. 0 ~ 137. 0 (塩化メチレン)	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	57. 96	4. 38	6. 76	57. 78 4. 41 6. 74
						57. 78	4. 41	6. 74	
31	H	4-MeO	単 結 合	95. 0 ~ 98. 0 (エタノール)	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ S · 3/4H ₂ O	59. 85	5. 09	7. 35	59. 79 5. 18 7. 37
						59. 79	5. 18	7. 37	
32	4-CF ₃	2-MeO	単 結 合	197. 0 ~ 199. 0 (エタノール)	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S	54. 79	3. 91	6. 39	54. 70 3. 84 6. 39
						54. 70	3. 84	6. 39	
33	4-CF ₃	6-EtO	二重結合	227. 0 ~ 229. 0 (DMF-エタノール)	C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₄ S · 1/2H ₂ O	54. 90	3. 95	6. 10	54. 83 3. 82 5. 98
						54. 83	3. 82	5. 98	
34	3, 4-methylenedioxy	6-EtO	二重結合	213. 0 ~ 215. 0 (DMF-エタノール)	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	59. 14	4. 25	6. 57	58. 99 4. 32 6. 70
						58. 99	4. 32	6. 70	
35	4-CF ₃	6-i-PrO	二重結合	231. 0 ~ 232. 0 (エタノール)	C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₄ S	56. 89	4. 12	6. 03	56. 68 4. 11 6. 02
						56. 68	4. 11	6. 02	
36	4-CF ₃	6-F	単 結 合	145. 0 ~ 146. 0 (塩化メチレン)	C ₁₉ H ₁₄ F ₄ N ₂ O ₄ S	53. 52	3. 31	6. 57	53. 36 3. 22 6. 62
						53. 36	3. 22	6. 62	
37	4-(Me) ₂ N	8-MeO	二重結合	203. 0 ~ 208. 0 (エタノール洗浄)	C ₂₁ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	*			
38	4-Me	6-MeO	二重結合	170. 0 ~ 172. 0 (エタノール)	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	MS (m/z) 382 (M ⁺)			

* ¹H NMR (d₆-DMSO)、δ : 2.86 (6 H, s), 3.94 (3H, s), 4.38 (2H, d, J=5.9Hz), 6.69 (2H, d, J=8.8Hz), 7.18 (2H, d, J=8.8Hz), 7.28 (1H, d, J=7.9Hz), 7.74 (1H, dd, J=2.2, 7.9Hz), 7.78 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=2.2Hz), 8.59 (1H, t, J=5.9Hz), 12.30 (1H, br)

【0060】実施例39

N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-メトキシベンズアミド

【0061】N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イルイリデン)メチル-2-メトキシベンズアミド (500mg) をエタノール (70ml) に懸濁し、室温、3.0kg/cm² に水素加圧下10%パラジウム/炭素 (500mg) で水素化した。反応*

* 液を濾過、濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン:メタノール=50:1) で精製し、目的化合物を結晶として 403mg (80%) 得た。更にこのものを酢酸エチルから再結晶し、無色粉末晶として精製した目的化合物を得た。融点 176.0~177.5 °C

【0062】

元素分析値 (%) : C₂₀H₁₇F₃N₂O₄S として

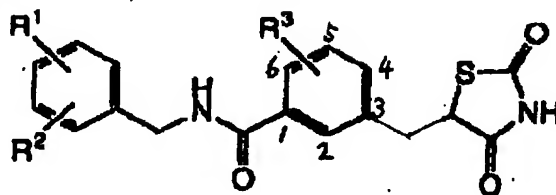
	C	H	N
計算値	54.79	3.91	6.39
実測値	54.75	3.84	6.40

【0063】実施例40~48

実施例39と同様にして表7の化合物を得た。

【0064】

【表7】



実施例	R ¹ , R ²	R ³	融点 (°C) (再結晶溶媒)	組成式	元素分析値 (%)		
					計算値 / 実測値	C	H N
40	3,5-CF ₃	6-MeO	167.0 ~ 169.0 (エタノール)	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₂ O ₄ S	49.80 3.19 5.53 50.00 3.06 5.54		
41	4-Me	6-MeO	アモルファス	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	62.48 5.24 7.29 62.20 5.23 7.30		
42	4-CF ₃ O	6-MeO	アモルファス	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₅ S	52.86 3.77 6.17 52.68 3.80 6.45		
43	4-MeO	6-MeO	アモルファス	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅ S · 1/4H ₂ O	59.31 5.11 6.92 59.24 5.03 6.94		
44	3,4-methylenedioxy	6-MeO	アモルファス	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅ S · 1/4H ₂ O	57.33 4.46 6.69 57.10 4.38 6.89		
45	4-(Me) ₂ N	6-MeO	アモルファス	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ S · 1/4H ₂ O	60.33 5.68 10.05 60.48 5.66 10.13		
46	4-CF ₃	6-EtO	159.0 ~ 162.0 (エタノール)	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₄ S	55.74 4.23 6.19 55.65 4.25 6.34		
47	3,4-methylenedioxy	6-EtO	アモルファス	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	58.87 4.71 6.54 58.59 4.85 6.72		
48	4-CF ₃	6-i-PrO	158.0 ~ 158.5 (酢酸エチル-ヘキサン)	C ₂₂ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₄ S	56.65 4.54 6.01 56.70 4.44 5.98		

【0065】実施例49

N- (4-トリフルオロメチルベンジル) -5- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル-2-ヒドロキシベンズアミド

【0066】N- (4-トリフルオロメチルベンジル) -5- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル-2-メトキシベンズアミド (800mg) の無水塩化メチレン (30ml) 懸濁液にアルゴン雰囲気、ドライアイス-アセトン冷却撹拌下、1.0N三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 (2.20ml) をゆっくり滴下した。室温で6時間撹拌した後、3日間放置した。水を加え、30分間撹拌した後、減圧下濃縮した。残留物に酢酸エチルを加え、水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 塩化メチレン: メタノール=40:1) で精製し、目的化合物を結晶として 618mg (80%) 得た。このものをエタノール-水から再結晶し、淡褐色粉末晶として精製した目的化合物を得た。融点 146.0~148.0 °C

【0067】

元素分析値 (%) : C₁₉H₁₆F₃N₂O₄S として

	C	H	N
計算値	53.77	3.56	6.60
実測値	53.92	3.88	6.49

【0068】実施例50

* (-) -N- (4-トリフルオロメチルベンジル) -5- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル-2-メトキシベンズアミド

30 【0069】実施例39で得られた (±) -N- (4-トリフルオロメチルベンジル) -5- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル) メチル-2-メトキシベンズアミド 1.00 g を酢酸エチル 20ml に加熱溶解した。冷却後、L (-) -フェネチルアミン 0.276 g を加え、一週間室温放置した。析出した結晶を濾過、酢酸エチルで洗浄後乾燥し、0.753 g の L (-) -フェネチルアミン塩を白色鱗片状晶として得た。更に酢酸エチルで再結晶を行い、二番晶 0.142 g および三番晶 0.0908 g を得た。融点 191~193 °C、旋光度 [α]_D = -87° (C=0.24, THF)

40

【0070】

元素分析値 (%) : C₂₀H₁₈F₃N₂O₄S として

	C	H	N
計算値	60.10	5.04	7.51
実測値	60.24	5.05	7.43

【0071】一番晶として得られた 0.753 g を氷冷下、1 N 塩酸 20ml に加え、5分間撹拌後濾過、結晶を水洗、加熱乾燥した。得られた結晶をエタノールで再結晶し、白色粉末晶として目的物 0.532 g を得た。融点 194~195 °C、旋光度 [α]_D = -100° (C=0.24, THF)

* 50 5 °C、旋光度 [α]_D = -100° (C=0.24, THF)

F)

【0072】

元素分析値(%) : C₂₀H₁₇F₃N₂O₄Sとして

	C	H	N
計算値	54.79	3.91	6.39
実測値	54.72	3.90	6.35

【0073】光学純度測定のため得られた結晶の一部(約1mg)を採取、メタノール3mlに溶解、氷冷下、ジアゾメタン-エーテル溶液0.2mlを加え、5分間室温攪拌後、溶媒を減圧留去した。更に減圧蒸留用ポンプで1時間残留溶媒を留去した後、残渣をメタノールに溶解、液体クロマトグラフィー(カラム;キラルセルAD(ダイセル)、溶出溶媒;ヘキサン:イソプロパノール=70:30、流速;1.0ml/min、測定波長; λ =230nm、保持時間;22.31min)にて光学純度を測定99.2%eeであった。

【0074】実施例51

(+)-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-メトキシベンズアミド

【0075】実施例39で得られた(±)-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)メチル-2-メトキシベンズアミド1.00gをD(+)-フェネチルアミンにて実施例50と同様光学分割を行い、D(+)-フェネチルアミン塩として一番晶0.742g、二番晶0.143g、三番晶0.0587gを白色鱗片状晶として得た。融点191~193℃、旋光度 $[\alpha]_D^{25}=87^\circ$ (C=0.24, THF)

【0076】

*

30

血糖低下率(%) =

$$\frac{\{(\text{ビヒクル対照群のグルコース投与0分、30分及び60分の血糖値の総和}) - (\text{各群のグルコース投与0分、30分及び60分の血糖値の総和})\}}{(\text{ビヒクル対照群のグルコース投与0分、30分及び60分の血糖値の総和})} \times 100$$

【0082】結果を表8に示す。これらの結果より、本発明化合物は強力な血糖低下作用を有することが示された。

【0083】

【表8】

40

化 合 物	用 量 (mg/kg)	血糖低下率 (%)
実施例36	10	43
実施例39	10	47
実施例46	10	37
実施例48	10	45

【0084】試験例2

50 遺伝性肥満マウス(C57BL ob/ob)を用い、

元素分析値(%) : C₂₀H₁₇F₃N₂O₄Sとして

	C	H	N
計算値	60.10	5.04	7.51
実測値	59.95	5.19	7.49

*【0077】実施例50と同様一番晶0.742gを1N塩酸で処理、エタノールで再結晶、白色粉末晶として目的物0.510gを得た。融点194~195℃、旋光度 $[\alpha]_D^{25}=100^\circ$ (C=0.24, THF)

【0078】

元素分析値(%) : C₂₀H₁₇F₃N₂O₄Sとして

	C	H	N
計算値	54.79	3.91	6.39
実測値	54.88	4.03	6.42

【0079】光学純度測定のため、実施例50と同様にジアゾメタンでN-メチル化後、液体クロマトグラフィー(カラム;キラルセルAD(ダイセル)、溶出溶媒;ヘキサン:イソプロパノール=70:30、流速;1.0ml/min、測定波長; λ =230nm、保持時間;30.64min)にて光学純度を測定99.2%eeであった。

20 【0080】試験例1

遺伝性肥満マウス(C57BL ob/ob)を用い、試験前に尾静脈より採血して血糖値を測定した。血糖値に差がないように群分けし、実施例36、39、46及び48の化合物を10mg/kgの用量で5日間経口投与した。耐糖能試験は一晚絶食した後、グルコースの2g/kgを経口投与し、0分、30分及び60分の血糖値を測定した。血糖低下率は下記式より求めた。

【0081】

試験前に尾静脈より採血して血中トリグリセリド値および血中遊離脂肪酸値を測定し、群分けした。実施例39の化合物を下記の用量で2週間経口投与した後、血中トリ *

* グリセリド値及び血中遊離脂肪酸値を測定した。各パラメーターの低下率は下記式より求めた。

【0085】

$$\text{低下率 (\%)} = \frac{\{ (\text{ビヒクル対照群の測定値}) - (\text{各化合物投与群の測定値}) \}}{(\text{ビヒクル対照群の測定値})} \times 100$$

【0086】結果を表9に示す。これらの結果より、本発明化合物は強力な脂質低下作用を有することが示された。

※【0087】

【表9】

※

化 合 物	用 量 (mg/kg)	血中トリグリセリド 低下率 (%)	血中遊離脂肪酸 低下率 (%)
実施例39	1	28	26
	3	42	29

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 C 69/84

C 0 7 C 69/84

69/92

69/92

C 0 7 D 417/12

3 1 7

C 0 7 D 417/12

3 1 7

/(C 0 7 D 417/12

277:34

317:48)

(72)発明者 佐藤 浩也

栃木県下都賀郡野木町友沼4660-4

★

★(72)発明者 村上 浩二

栃木県下都賀郡野木町丸林386-2 プレ
シーン野木ハイランズ704

(72)発明者 角田 雅樹

栃木県下都賀郡野木町友沼5932